

Substituted biphenyl derivatives, therapeutic agents containing them and process for their preparation.

Patent
Number: EP0556789

Publication
date: 1993-08-25

Inventor(s): HAUEL NORBERT DR DIPL-CHEM (DE); NARR BERTHOLD DR DIPL-ING (DE); RIES UWE DR DIPL-CHEM (DE); VAN MEEL JACQUES DR PHARM (DE); WIENEN WOLFGANG DR DIPL-BIOL (DE); ENTZEROTH MICHAEL DR DIPL-CHEM (DE)

Applicant(s): THOMAE GMBH DR K (DE)

Requested
Patent: [EP0556789](#), A3

Application
Number: EP19930102456 19930217

Priority
Number(s): DE19924204968 19920219; DE19924219534 19920615

IPC
Classification: A61K31/415; C07D235/08; C07D235/18; C07D403/04; C07D403/10; C07D403/14; C07D471/04

EC
Classification: [C07D235/08](#), [C07D403/04](#), [C07D403/10](#), [C07D403/14](#), [C07D471/04](#)

Equivalents: CA2089689, [DE4219534](#), [JP6001771](#)

Cited
Documents: [EP0392317](#); [EP0400835](#); [EP0420237](#); [EP0426021](#); [EP0434038](#); [EP0468470](#)

Abstract

The invention relates to substituted biphenyl derivatives of the general formula  in which Ra to Rc, X and n are defined as in Claim 1, mixtures thereof of positional isomers and salts thereof which have useful properties.

Data supplied from the esp@cenet database - 12





Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



11 Veröffentlichungsnummer: 0 556 789 A2

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 93102456.6

51 Int. Cl. 5: C07D 235/08, C07D 235/18,
C07D 403/10, C07D 403/04,
C07D 403/14, C07D 471/04,
A61K 31/415, // (C07D 471/04,
235:00,221:00)

22 Anmeldetag: 17.02.93

30 Priorität: 19.02.92 DE 4204968
15.06.92 DE 4219534

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.08.93 Patentblatt 93/34

34 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

71 Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
D-88397 Biberach(DE)

72 Erfinder: Hauel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.
Marderweg 12
W-7957 Schemmerhofen(DE)

Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Ing.

Obere Au 5
W-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: Ries, Uwe, Dr. Dipl.-Chem.
Dunantstrasse 10

W-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: van Meel, Jacques, Dr. Pharm.
Schubertweg 4

W-7951 Mittelbiberach(DE)

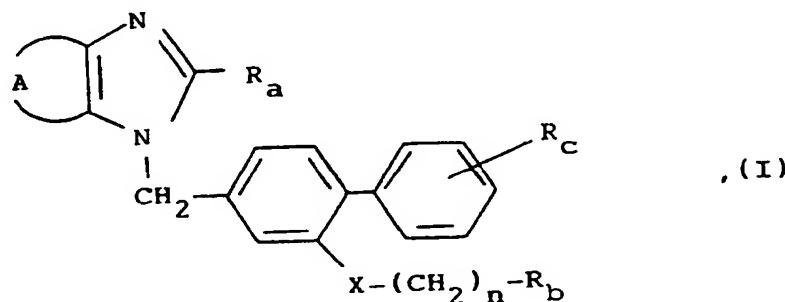
Erfinder: Wienen, Wolfgang, Dr. Dipl.-Biol.
Am Schiessberg 28

W-7951 Äpfingen(DE)

Erfinder: Entzeroth, Michael, Dr. Dipl.-Chem.
Sebastian-Sailer-Strasse 44
W-7951 Warthausen(DE)

54 Substituierte Biphenylylderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu
ihrer Herstellung.

57 Die Erfindung betrifft substituierte Biphenylylderivate der allgemeinen Formel

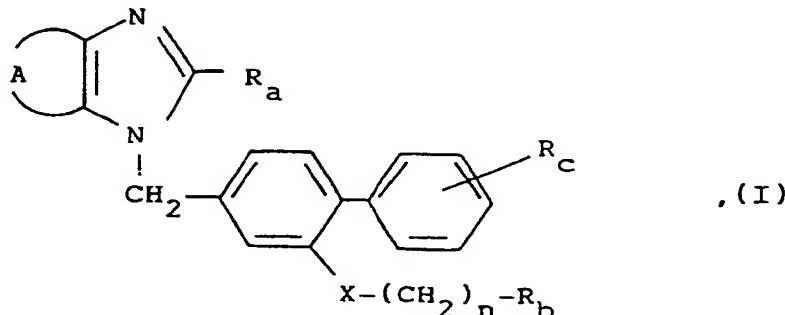


in der

R_a bis R_c, X und n wie im Anspruch 1 definiert sind, deren Gemische von Stellungsisomerenmeren und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

EP 0 556 789 A2

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Biphenylylderivate der allgemeinen Formel



Phenylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung durch eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Morphinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder 1-Oxidothiomorpholinocarbonylgruppe substituiert sein kann, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4

5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Imidazol-1-yl-Gruppe substituiert ist, durch eine Alkylgruppe, die durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine gegebenenfalls durch Fluor- oder Chloratome, durch Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe substituiert ist, durch eine durch zwei Phenylgruppen substituierte Alkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis

10 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können, eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxygruppe zusätzlich durch eine Alkanoyloxy-, Alkoxy carbonyloxy- oder Cycloalkox-

15 carbonyloxygruppe substituiert ist, oder durch eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Alkanoylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome, der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome und der Cycloalkoxyteil 5 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder eine R₅-NR₄-CO-NR₃-Gruppe, in der

20 R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe, R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe, R₅ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

25 R₄ und R₅ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Cycloalkylenimino gruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe oder R₃ und R₄ zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen, R_a eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-, Alkylthio- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil,

30 R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy-, Cyano-, Hydroxysulfonyl-, 1H-Tetrazolyl-, 1-Triphenylmethyl-tetrazolyl- oder 2-Triphenylmethyl-tetrazolylgruppe, eine Alkancarbonylaminosulfonyl-, Benzoylaminosulfonyl-, Alkansulfonylaminocarbonyl-, Trifluormethansulfonylaminocarbonyl- oder Phenylsulfonylaminocarbonylgruppe oder auch, wenn n die Zahl 1 und X eine Bindung darstellen, eine Bis(hydroxycarbonyl)methyl- oder Bis(alkoxycarbonyl)methylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen die Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und

35 R_c ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil,

40 wobei der Phenylkern der vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch Chlor- oder Bromatome, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

Unter dem vorstehend erwähnten Begriff "eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe" sind beispielsweise deren Ester der Formeln

45 - CO - OR',
- CO - O - (HCR'') - O - CO - R''' und
- CO - O - (HCR'') - O - CO - OR'''

50 in denen R' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, Methoxymethyl- oder Cinnamylgruppe, R'' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

55 R''' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Benzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl- oder 3-Phenylpropylgruppe bedeuten, zu verstehen.

Die neuen Verbindungen der obigen Formel I weisen wertvolle Eigenschaften auf. So weisen die Verbindungen der Formel I, in der R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy-, Hydroxysulfonyl-, 1H-Tetrazolyl-, Alkancarbonylaminosulfonyl-, Benzoylaminosulfonyl-, Alkansulfonylaminocarbonyl-, Trifluormethansulfonylaminocarbonyl- oder Phenylsulfonylaminocarbonylgruppe oder auch, wenn n die Zahl 1 und X eine Bindung darstellen, eine Bis(hydroxycarbonyl)methyl- oder Bis(alkoxycarbonyl)methylgruppe bedeutet, insbesondere wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, da diese Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, darstellen. Die übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

5 10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Benzimidazol-1-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-1-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl- und Imidazo[4,5-c]pyridin-3-yl-biphenylmethyl-Derivate der obigen allgemeinen Formel I, deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, deren verträglichen Salze, und Verfahren zu ihrer Herstellung.

15 20 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit neue Arzneimittel, welche eine der oben erwähnten pharmakologisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder ein entsprechendes physiologisch verträgliches Salz enthalten und insbesondere zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasenerkrankungen geeignet sind.

Für die bei der Definition der Reste R_a bis R_b und X eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

Für R_a die Bedeutung der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, 1-Methyl-n-propyl-, 2-Methyl-n-propyl-, tert.Butyl-, n-Pentyl-, 1-Methyl-1-butyl-, 2-Methyl-1-butyl-, 3-Methyl-1-butyl-, 1,1-Dimethyl-1-propyl-, 2,2-Dimethyl-1-propyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Methylthio-, Ethylthio-, n-Propylthio-, Isopropylthio-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino- oder Isopropylaminogruppe,

für R_b die Hydroxycarbonyl-, Hydroxysulfonyl-, Cyano-, 1H-Tetrazolyl-, 1-Triphenylmethyl-tetrazolyl-, 2-Triphenylmethyl-tetrazolyl-, Trifluormethansulfonylaminocarbonyl-, Methansulfonylaminocarbonyl-, Ethansulfonylaminocarbonyl-, n-Propansulfonylaminocarbonyl-, Isopropansulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, 4-Fluorophenylsulfonylaminocarbonyl-, 4-Chlorphenylsulfonylaminocarbonyl-, 4-Bromphenylsulfonylaminocarbonyl-, 4-Methylphenylsulfonylaminocarbonyl-, 4-Methoxyphenylsulfonylaminocarbonyl-, Methylcarbonylaminosulfonyl-, Ethylcarbonylaminosulfonyl-, n-

35 Propylcarbonylaminosulfonyl-, n-Butylcarbonylaminosulfonyl-, Benzoylaminosulfonyl-, Bis(hydroxycarbonyl)methyl-, Bis(methoxycarbonyl)methyl-, Bis(ethoxycarbonyl)methyl-, Bis(n-propoxycarbonyl)methyl- oder Bis(isopropoxycarbonyl)methylgruppe,

für R_c die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, n-Butyl-, 1-Methyl-n-propyl-, 2-Methyl-n-propyl-, tert.Butyl-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-,

40 Isopropoxy-, Nitro-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino- oder N-Ethyl-methylaminogruppe,

für X die einer Bindung, des Sauerstoff- oder Schwefelatoms, der Imino-, Methylimino-, Ethylimino-, n-Propylimino- oder Isopropyliminogruppe,

für R₁ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl- oder Trifluormethylgruppe,

für R₂ die des Wasserstoffatoms, der Acetylamino-, Propionylamino-, Butanoylamino-, Pentanoylamino-, Benzoylamino-, N-Acetyl-methylamino-, N-Propionyl-methylamino-, N-Butanoyl-methylamino-, N-Pantanoyl-methylamino-, N-Benzoyl-methylamino-, N-Acetyl-ethylamino-, N-Propionyl-ethylamino-, N-Butanoyl-ethylamino-, N-Pantanoyl-ethylamino-, N-Benzoyl-ethylamino-, N-Acetyl-isopropylamino-, N-Propionyl-n-

50 propylamino-, N-Butanoyl-n-propylamino-, N-Pantanoyl-isopropylamino-, N-Benzoyl-isopropylamino-, 2-(Imidazol-1-yl)-ethoxy-, 3-(Imidazol-1-yl)-propoxy-, 4-(Imidazol-1-yl)-butoxy-, 5-(Imidazol-1-yl)-pentoxy-, 2-(Benzimidazol-1-yl)-ethoxy-, 3-(Benzimidazol-1-yl)-propoxy-, 4-(Benzimidazol-1-yl)-butoxy-, 5-(Benzimidazol-1-yl)-pentoxy-, 2-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-ethoxy-, 3-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-propoxy-, 4-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-butoxy-, 5-(Tetrahydrobenzimidazol-1-yl)-pentoxy-, Acetylamino-,

55 Propionylamino-, Butanoylamino-, Isobutanoylamino-, Pentanoylamino-, Phthalimino-, Homophthalimino-, 1-Oxo-isoindolin-2-yl-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, 2-Oxo-hexamethylenimino-, Propansultam-1-yl-, Butansultam-1-yl-, Pentansultam-1-yl-, Glutarimino-, 3,3-Tetramethylen-glutarimino-, 3,3-Pentamethylen-glutarimino-,

2,2-Dimethyl-glutarimino-, 3-Methyl-glutarimino-, 3,3-Dimethyl-glutarimino-, 3-Ethyl-glutarimino-, 3-Ethyl-3-methyl-glutarimino-, 1,3-Cyclopentandricarbonylimino-, 2,4-Dimethyl-glutarimino-, 2,4-Di-n-propyl-glutarimino-, Maleinsäureimido-, 2-Methyl-maleinsäureimido-, 2-Phenyl-maleinsäureimido-, 2,3-Dimethyl-maleinsäureimido-, 3-Methyl-2-phenyl-maleinsäureimido-, 2,3-Diphenyl-maleinsäureamido-, Pyrrolidin-2-yl-, Pyrrolidin-2-on-5-yl-, Piperidin-2-yl-, Piperidin-2-on-1-yl-, Piperidin-2-on-6-yl-, Pyridin-2-yl-, Chinolin-2-yl-, Isochinolin-1-yl-, Isochinolin-3-yl-, 1-Methyl-imidazol-4-yl-, 1-Ethyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Propyl-imidazol-4-yl-, 1-Isopropyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Butyl-imidazol-4-yl-, 1-Isobutyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Pentyl-imidazol-4-yl-, 1-Isoamyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Hexyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Hexyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(1-Methyl-n-pentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(1-Ethyl-n-butyl)-imidazol-4-yl-, 1-(1-Methyl-n-hexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(1-Ethyl-n-pentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(1-n-Propyl-n-butyl)-imidazol-4-yl-, 1-n-Heptyl-imidazol-4-yl-, 1-Ethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Propyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Isopropyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Butyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Isobutyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Pentyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Isoamyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Hexyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Heptyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-Cyclobutylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-Cyclopentylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-Cyclohexylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-Cycloheptylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclopropylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclobutylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclopentylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclohexylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cycloheptylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cyclopropylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cyclobutylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cyclopentylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cyclohexylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cycloheptylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3,3,3-Trifluorpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-Benzyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Phenylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Phenylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Fluor-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Chlor-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Chlor-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Trifluormethyl-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Methyl-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methyl-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Methoxy-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methoxy-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-imidazol-4-yl-, 1-Cyclopropylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Cyclobutylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Cyclopentylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Cyclohexylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Cycloheptylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclopropylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclobutylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclopentylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cyclohexylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Cycloheptylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cyclopropylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cyclopentylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cyclohexylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Cycloheptylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2,2,2-Trifluorethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3,3,3-Trifluorpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Benzyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Phenylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Phenylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Fluor-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Chlor-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Chlor-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methoxy-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methyl-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Methoxy-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methoxy-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3,5-Dimethoxy-benzyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Carboxymethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Carboxyethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-Carboxypentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-Carboxyhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-Carboxyheptyl)-imidazol-4-yl-, 1-Methoxycarbonylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Methoxycarbonylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Methoxycarbonylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methoxycarbonylbutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-Methoxycarbonylpentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-Methoxycarbonylhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-Methoxycarbonylheptyl)-imidazol-4-yl-, 1-Ethoxycarbonylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Ethoxycarbonylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Ethoxycarbonylbutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-Ethoxycarbonylpentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-Ethoxycarbonylhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-Ethoxycarbonylheptyl)-imidazol-4-yl-, 1-n-Propoxycarbonylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-n-Propoxycarbonylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-n-Propoxycarbonylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-n-Propoxycarbonylbutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-n-Propoxycarbonylpentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-n-Propoxycarbonylhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-n-Propoxycarbonylheptyl)-imidazol-4-yl-, 1-Isopropoxycarbonylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Isopropoxycarbonylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Isopropoxycarbonylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Isopropoxycarbonylbutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-Isopropoxycarbonylpentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-Isopropoxycarbonylhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-Isopropoxycarbonylheptyl)-imidazol-4-yl-, 1-Aminocarbonylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Aminocarbonylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Aminocarbonylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Aminocarbonylbutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-Aminocarbonylpentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-Aminocarbonylhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-Aminocarbonylheptyl)-imidazol-4-yl-, 1-Methylaminocarbonylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Methylaminocarbonylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Methylaminocarbonylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methylaminocarbonylbutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-Methylaminocarbonylpentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-Methylaminocarbonylhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-Methylaminocarbonylheptyl)-imidazol-4-yl-, 1-Ethylaminocarbonylmethyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Ethylaminocarbonylethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Ethylaminocarbonylpropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Ethylaminocarbonylbutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(5-Ethylaminocarbonylpentyl)-imidazol-4-yl-, 1-(6-Ethylaminocarbonylhexyl)-imidazol-4-yl-, 1-(7-Ethylaminocarbonylheptyl)-imidazol-4-yl-

1-(5-Ethylaminocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Ethylaminocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Ethylaminocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-n-Propylaminocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-n-Propylaminocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-n-Propylaminocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-n-Propylaminocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-n-Propylaminocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-n-Propylaminocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-n-Propylaminocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Isopropylaminocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Isopropylaminocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Isopropylaminocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Isopropylaminocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Isopropylaminocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Isopropylaminocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Isopropylaminocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Dimethylaminocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Dimethylaminocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Dimethylaminocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Dimethylaminocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Dimethylaminocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Dimethylaminocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Dimethylaminocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Diethylaminocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Diethylaminocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Diethylaminocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Diethylaminocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Diethylaminocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Diethylaminocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Diethylaminocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Di-n-propylaminocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Di-n-propylaminocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Di-n-propylaminocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Di-n-propylaminocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Di-n-propylaminocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Di-n-propylaminocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Di-n-propylaminocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Diisopropylaminocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Diisopropylaminocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Diisopropylaminocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Diisopropylaminocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Diisopropylaminocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Diisopropylaminocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Diisopropylaminocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Morpholinocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Morpholinocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Morpholinocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Morpholinocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Morpholinocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Morpholinocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Morpholinocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Thiomorpholinocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Thiomorpholinocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Thiomorpholinocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Thiomorpholinocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Thiomorpholinocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Thiomorpholinocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Thiomorpholinocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Oxidothiomorpholinocarbonylmethyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Oxidothiomorpholinocarbonylethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Oxidothiomorpholinocarbonylpropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Oxidothiomorpholinocarbonylbutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(5-Oxidothiomorpholinocarbonylpentyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(6-Oxidothiomorpholinocarbonylhexyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(7-Oxidothiomorpholinocarbonylheptyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Hydroxypropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Hydroxybutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Methoxyethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Methoxypropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methoxybutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Ethoxyethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Ethoxypropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Ethoxybutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-n-Propoxyethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-n-Propoxypropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-n-Propoxybutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Isopropoxyethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Isopropoxypropyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Isopropoxybutyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3-Imidazol-1-yl-propyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4-Imidazol-1-yl-butyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2,2-Diphenyl-ethyl)-imidazol-4-yl-, 1-(3,3-Diphenyl-propyl)-imidazol-4-yl-, 1-(4,4-Diphenyl-butyl)-imidazol-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Hydroxypropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Methoxyethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Hydroxybutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Methoxypropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Methoxybutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Ethoxyethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-2-Diphenyl-ethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3,3-Diphenyl-propyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4,4-Diphenyl-butyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Hydroxyethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Hydroxypropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Isopropoxyethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Isopropoxypropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Isopropoxybutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Imidazol-1-yl-propyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Imidazol-1-yl-butyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-n-Propoxyethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-n-Propoxypropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-n-Propoxybutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Isopropoxyethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Isopropoxypropyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Isopropoxybutyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2-Imidazol-1-yl-ethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3-Imidazol-1-yl-propyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4-Imidazol-1-yl-butyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(2,2-Diphenyl-ethyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(3,3-Diphenyl-propyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-(4,4-Diphenyl-butyl)-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Benzimidazol-2-yl-, 1-Methylbenzimidazol-2-yl-, 1-Ethylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Propylbenzimidazol-2-yl-, 1-Isopropylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Butylbenzimidazol-2-yl-, 1-Isobutylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Pentylbenzimidazol-2-yl-, 1-n-Hexylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopropylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclobutylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopentylbenzimidazol-2-yl-, 1-Cyclohexylbenzimidazol-2-yl-, 1,5-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,6-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,4-

Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 6-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-
 Trifluormethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Trifluormethyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5-
 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-,
 Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-
 5-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-,
 Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-, 4,5-Dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Methyl-
 4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Benzyl-4,5-dihydro-2H-pyridazin-3-on-6-yl-, 2H-Pyridazin-3-on-6-yl-,
 2-Methyl-pyridazin-3-on-6-yl-, 2-Benzyl-pyridazin-3-on-6-yl-, Aminocarbonylamino-,
 Methylaminocarbonylamino-, Dimethylaminocarbonylamino-, N-Methylaminocarbonyl-methylamino-, N-
 10 (Dimethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-Dimethylaminocarbonyl-ethylamino-, N-Dimethylaminocarbonyl-
 isopropylamino-, N-(Dimethylaminocarbonyl)-n-pentylamino-, N-Methylaminocarbonyl-ethylamino-, N-
 Methylaminocarbonyl-n-pentylamino-, N-Methylaminocarbonyl-cyclohexylamino-, Ethylaminocarbonylamino-,
 N-Ethylaminocarbonyl-methylamino-, N-Ethylaminocarbonyl-ethylamino-, N-Ethylaminocarbonyl-
 cyclohexylamino-, Diethylaminocarbonylamino-, N-(Diethylaminocarbonyl)-methylamino-, N-
 15 (Diethylaminocarbonyl)-ethylamino-, N-(Diethylaminocarbonyl)-n-butylamino-, Isopropylaminocarbonylamino-,
 N-Isopropylaminocarbonyl-methylamino-, n-Butylaminocarbonylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-
 methylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-ethylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-isopropylamino-, N-(n-Buty-
 lamino-aminocarbonyl)-n-butylamino-, N-(n-Butylaminocarbonyl)-cyclohexylamino-, N-(Di-(n-butyl)-aminocarbonyl)-
 20 amino-, N-(Di-(n-butyl)-aminocarbonyl)-methylamino-, N-(Di-(n-butyl)-aminocarbonyl)-ethylamino-, N-(Di-(n-
 butyl)-aminocarbonyl)-n-butylamino-, N-(n-Pentylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(n-Pentylaminocarbonyl)-
 ethyl-amino-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-ethylamino-, n-Hexylaminocarbonylamino-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-
 n-butylamino-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-n-pentylamino-, N-(n-Hexylaminocarbonyl)-cyclohexylamino-,
 Di-(n-hexyl)-aminocarbonylamino-, N-(Di-(n-hexyl)-aminocarbonyl)-methylamino-, N-((n-hexyl)-methylamino-
 carbonyl)-amino-, Cyclohexylaminocarbonylamino-, N-Cyclohexylaminocarbonyl-methylamino-, N-
 25 Cyclohexylaminocarbonyl-ethylamino-, N-Cyclohexylaminocarbonyl-n-butylamino-, N-
 Cyclohexylaminocarbonyl-isobutylamino-, N-Cyclohexylaminocarbonyl-n-pentylamino-, N-
 Cyclohexylaminocarbonyl-cyclohexylamino-, N-(Ethyl-cyclohexylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(Propyl-
 cyclohexylaminocarbonyl)-methylamino-, N-(n-Butyl-cyclohexylaminocarbonyl)-methylamino-,
 Allylaminocarbonylamino-, Benzylaminocarbonylamino-, N-Benzylaminocarbonyl-isobutylamino-,
 30 Phenylaminocarbonylamino-, Pyrrolidinocarbonylamino-, Pyrrolidinocarbonylmethylamino-,
 Piperidinocarbonylamino-, Hexamethylenimino-
 carbonylamino-, Morpholinocarbonylamino-, 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, 3-Ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidon-1-yl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Ethylaminocarbonyl-, n-Propylaminocarbonyl-,
 35 Isopropylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Diethylaminocarbonyl-, Di-n-propylaminocarbonyl-,
 Diisopropylaminocarbonyl-, N-Methyl-ethylaminocarbonyl- oder N-Ethyl-isopropylaminocarbonylgruppe,
 sowie für die bei der Definition der Reste R₂ und R₆ eingangs erwähnte Bedeutung der in vivo in eine
 Carboxygruppe überführbare Gruppe beispielsweise jeweils zusätzlich die Bedeutung der Methoxycarbonyl-,
 Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyl-, n-Butyloxycarbonyl-, Isobutyloxycarbonyl-,
 40 tert.Butyloxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyl-, Isoamylloxycarbonyl-, n-Hexyloxycarbonyl-,
 Cyclopentyloxycarbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyl-, Benzoyloxycarbonyl-, 1-Phenylethyoxy carbonyl-, 2-
 Phenylethyoxy carbonyl-, 3-Phenylpropyloxycarbonyl-, Methoxymethoxycarbonyl-, Cinnamyloxycarbonyl-,
 Acetoxymethoxycarbonyl-, Propionyloxymethoxycarbonyl-, n-Butyryloxymethoxycarbonyl-,
 Isobutyryloxymethoxycarbonyl-, n-Pentanoyloxymethoxycarbonyl-, Isopentanoyloxymethoxycarbonyl-,
 45 Pivaloyloxymethoxycarbonyl-, n-Hexanoyloxymethoxycarbonyl-, Cyclopentanoyloxymethoxycarbonyl-,
 Cyclohexanoyloxymethoxycarbonyl-, Phenylacetoxymethoxycarbonyl-, 2-
 Phenylpropionyloxymethoxycarbonyl-, 3-Phenylpropionyloxymethoxycarbonyl-, 4-
 Phenylbutyryloxymethoxycarbonyl-, Benzoyloxymethoxycarbonyl-, 1-Acetoxyethoxycarbonyl-, 1-
 Propionyloxyethoxycarbonyl-, 1-n-Butyryloxyethoxycarbonyl-, 1-Isobutyryloxyethoxycarbonyl-, 1-n-
 50 Pentanoyloxyethoxycarbonyl-, 1-Isopentanoyloxyethoxycarbonyl-, 1-Pivaloyloxyethoxycarbonyl-, 1-n-
 Hexanoyloxyethoxycarbonyl-, 1-Cyclopentanoyloxyethoxycarbonyl-, 1-Cyclohexanoyloxyethoxycarbonyl-, 1-
 Phenylacetoxymethoxycarbonyl-, 1-(1-Phenylpropionyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(2-Phenylpropionyloxy)-
 ethoxycarbonyl-, 1-(3-Phenylbutyryloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-Benzoyloxyethoxycarbonyl-,
 Methoxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, n-
 55 Propyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, Isopropyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-,
 Butyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, Isobutyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-,
 tert.Butyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, n-Pentyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-,
 Isoamyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, n-Hexyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-,

Cyclopentyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, Cyclohexyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-,
 Benzyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, 1-Phenylethoxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, 2-
 Phenylethoxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, 3-Phenylpropyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-,
 Cinnamyloxycarbonyloxymethoxycarbonyl-, 1-(Methoxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(Ethoxycarbonyloxy)-
 5 ethoxycarbonyl-, 1-(n-Propyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(Isopropyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-,
 1-(n-Butyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(Isobutyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-
 (tert.Butyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(n-Pentyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-
 (Isoamylloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(n-Hexyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-
 (Cyclopentyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-
 10 (Benzylloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(1-Phenylethoxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(2-Phenylethox-
 ycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl-, 1-(3-Phenylpropyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonyl- oder 1-
 (Cinnamyloxycarbonyloxy)-ethoxycarbonylgruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

n die Zahl 0, 1, 2 oder 3 und

15 X eine Bindung oder

n die Zahl 1, 2 oder 3 und

X ein Sauerstoffatom,

A eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist und in der zusätzlich die Methingruppe in Position 7 des so gebildeten Benzimidazols durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

20 wobei

R₁ ein Wasserstoffatom oder in 4-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₂ ein Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

25 in 6-Stellung eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine Benzolsulfonylaminogruppe, welche beide am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

in 6-Stellung eine Phthalimino- oder Homophthalimino gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino gruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann,

30 in 6-Stellung eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

in 6-Stellung eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

35 in 6-Stellung eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-gruppe,

40 in 6-Stellung eine Imidazol-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung durch eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Morphinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder 1-Oxido-thiomorpholinocarbonylgruppe substituiert sein kann, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

45 die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Imidazol-1-yl-Gruppe substituiert ist, durch eine Alkylgruppe, die durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine gegebenenfalls durch Fluor- oder Chloratome, durch Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe substituiert ist, durch eine durch zwei Phenylgruppen substituierte Alkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen

50 substituiert ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

in 7-Stellung eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe,

in 7-Stellung eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxygruppe zusätzlich durch eine Alkanoyloxy-, Alkoxy carbonyloxy- oder

55 Cycloalkoxy carbonyloxygruppe substituiert ist, oder durch eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Alkanoylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome, der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome und der Cycloalkoxyteil 5 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

in 6-Stellung eine R_5 - NR_4 -CO-NR₃-Gruppe, in der

R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-,

5 Benzyl- oder Phenylgruppe,

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

10 R_4 und R_5 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Cycloalkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinogruppe oder

R_3 und R_4 zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

15 R_a eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen,

R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe und

20 R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze.

15 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen n die Zahl 0, 1, 2 oder 3 und

X eine Bindung,

25 A eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist und in der zusätzlich die Methingruppe in Position 7 des so gebildeten Benzimidazols durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann,

wobei

R_1 ein Wasserstoffatom oder in 4-Stellung eine Methylgruppe und

30 R_2 in 6-Stellung eine 1-Isopropyl-imidazol-4-yl- oder 1-Methyl-benzimidazol-2-yl-Gruppe oder

35 in 7-Stellung eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder eine Carboxygruppe darstellen,

R_a eine n-Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

40 R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe und

R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze.

Erfindungsgemäß erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel

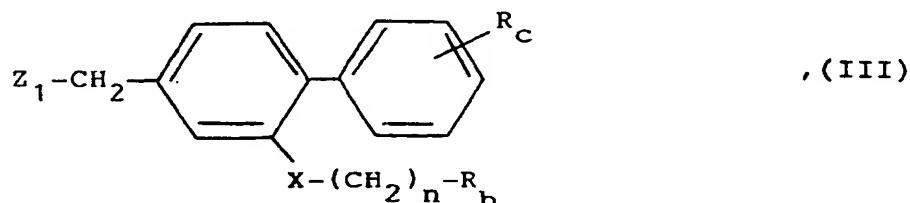
30



40 in der

A und R_a wie eingangs definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel

45



50

in der

55 n , X , R_b und R_c wie eingangs definiert sind und Z_1 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z.B. eine

Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, darstellt, und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse.

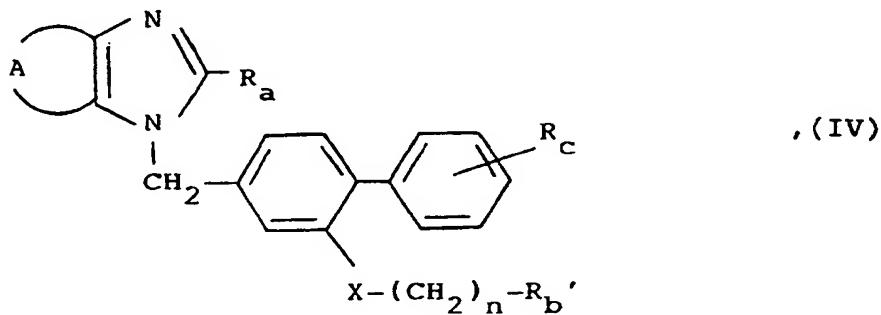
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol

gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C, durchgeführt.

5 Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

10 Bei der Umsetzung erhält man vorzugsweise ein Gemisch der 1- und 3-Isomeren, welches gewünschtenfalls anschließend, vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid, in das entsprechende 1- und 3-Isomere aufgetrennt wird.

15 b) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe darstellt:
Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



30 in der

n, X, A, R_a und R_c wie eingangs definiert sind und R_b' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellt, in eine entsprechende Carboxyverbindung.

35 Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte Amide, Ester, Thiolester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, die Nitrilgruppe oder die Tetrazolylgruppe mittels Hydrolyse in eine Carboxygruppe, Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Thermolyse in eine Carboxygruppe und Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe übergeführt werden.

40 Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

45 Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel IV eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C in die Carboxygruppe übergeführt werden.

50 Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel IV beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert. Butylgruppe auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfinsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40 °C und 100 °C, abgespalten werden.

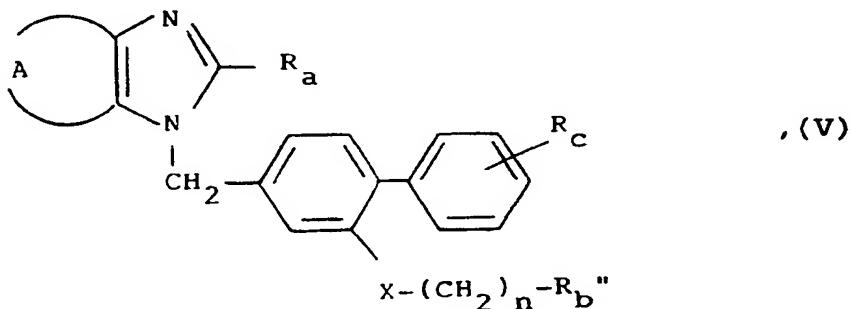
55 Bedeutet R_b' in einer Verbindung der allgemeinen Formel IV beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators

wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser, Eisesig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden.

Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, eine 5 Benzoyloxygruppe zur Hydroxygruppe, eine Vinylidengruppe zur entsprechenden Alkylidengruppe oder eine Zimtsäuregruppe zur entsprechenden Phenyl-propionsäuregruppe, mitreduziert oder durch Wasserstoffatome, z.B. ein Halogenatom durch ein Wasserstoffatom, ersetzt werden.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

10 Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



25 in der

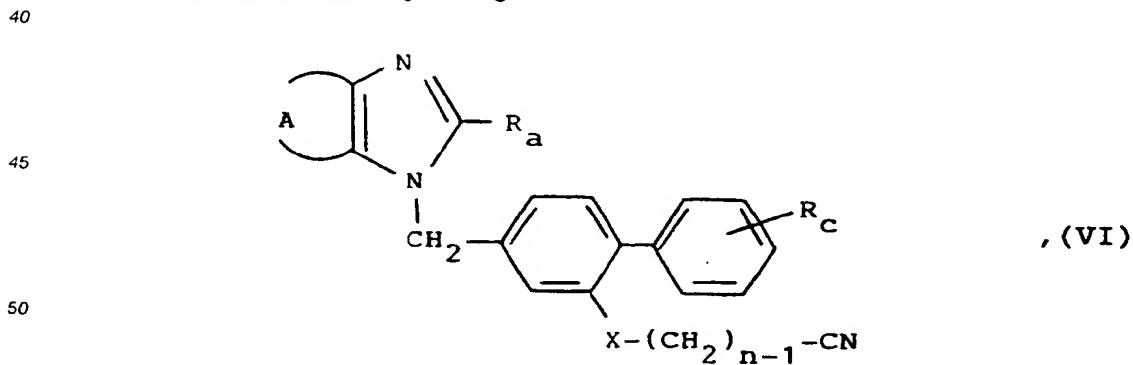
n, X, A, R_a und R_c wie eingangs definiert sind und R_b'' eine in 1- oder 2-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt.

Als Schutzrest kommt beispielsweise die β -Cyanoethyl-, Triphenylmethyl-, Tributylzinn- oder Triphenylzinngruppe in Betracht.

30 Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Halogenwasserstoffes, vorzugsweise in Gegenwart von Chlorwasserstoff, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder alkoholischem Ammoniak in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Methanol, Methanol/Ammoniak, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, oder auch, falls die Umsetzung in Gegenwart von alkoholischem 35 Ammoniak durchgeführt wird, bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 100 und 150 °C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 140 °C.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

40 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

55 n, X, A, R_a und R_c wie eingangs definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150 °C, vorzugsweise bei 125 °C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise entweder die Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkalia-

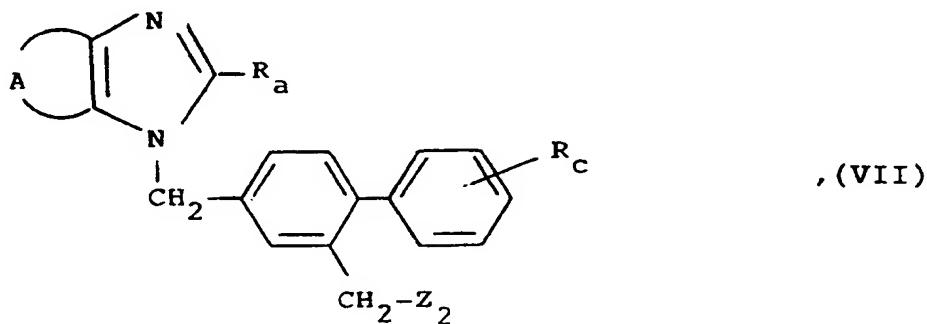
zid, z.B. aus Natriumazid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt oder das im Reaktionsgemisch bei der Umsetzung mit einem Salz der Stickstoffwassersäure, vorzugsweise mit Aluminiumazid oder Tributylzinnazid, welche außerdem zweckmäßigerweise im Reaktionsgemisch durch Umsetzung von Aluminiumchlorid oder Tributylzinnchlorid mit einem Alkaliazid wie Natriumazid hergestellt werden, erhaltene Tetrazolidsalz anschließend durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freigesetzt.

5 e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1, X eine Bindung und R_b eine Bis(hydroxycarbonyl)methyl- oder Bis(alkoxycarbonyl)methyl-Gruppe darstellen:
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

10

15

20



in der

25 n, A, R_a und R_c wie eingangs definiert sind und Z₂ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substituierte Sulfonyloxygruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

30

CH₂(COOR₆)₂ , (VIII)

in der

35 R₆ jeweils eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, erforderlichenfalls anschließende Hydrolyse und/oder Decarboxylierung.

40

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenechlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 50 °C, durchgeführt.

45

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthan, Wasser/Äthan, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

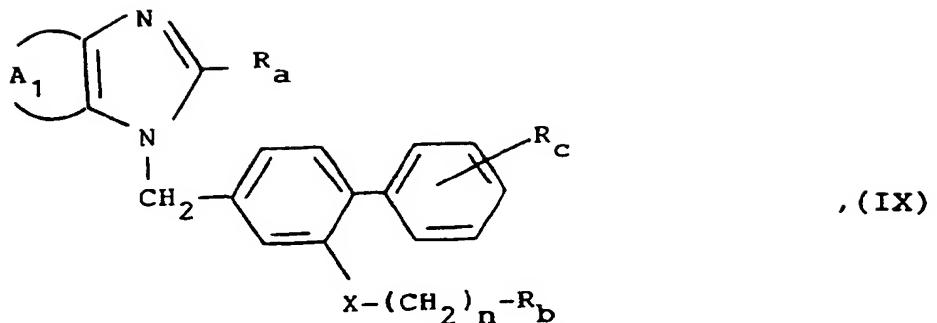
50

Die anschließende Decarboxylierung wird zweckmäßigerweise in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthan, Wasser/Äthan, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen 50 °C und 120 °C, z.B. bei Temperaturen zwischen 60 °C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

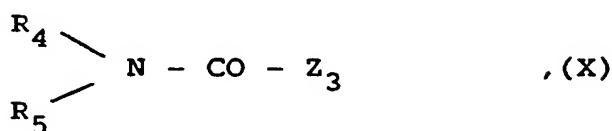
f) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine R₅-NR₄-CONR₃-Gruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

55



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



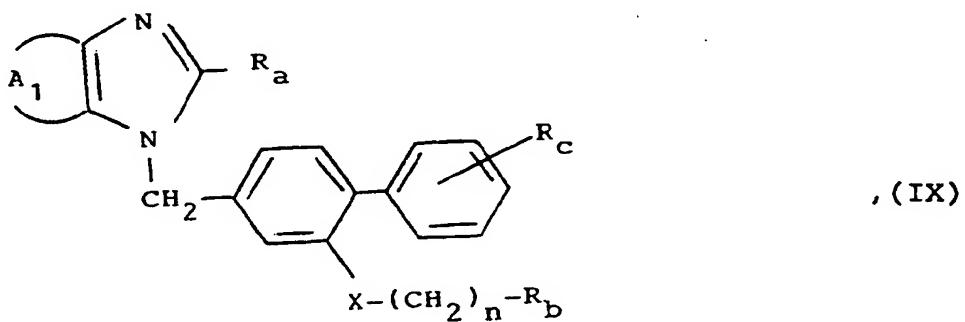
in denen

R_a, R_b, R_c, R₄, R₅, X und n wie eingangs definiert sind, A₁ eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch R₁ und durch die R₃NH-Gruppe substituiert ist, wobei R₁ und R₃ wie eingangs definiert sind, und Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Chlor- oder Bromatom oder auch Z₃ und R₅ zusammen eine Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Dichlormethan, Chloroform, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Pyridin, Benzol oder Toluol bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 50 und 120 °C durchgeführt.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine Benzolsulfonylaminogruppe, welche beide am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, eine Phthalimino- oder Homophthalimino Gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino Gruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann, eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

Z₄ - U - R₇ (XI)

in denen

R_a, R_b, R_c, R₄, R₅, X und n wie eingangs definiert sind, A₁ eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch R₁ und durch die R₃NH-Gruppe substituiert ist, wobei R₁ und R₃ wie eingangs definiert sind,Z₄ eine Hydroxygruppe oder eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom,

U eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

R₇ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, o-Hydroxycarbonylphenyl-, o-Hydroxycarbonylphenylmethyl- oder o-Hydroxycarbonylmethylphenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 3-Hydroxycarbonylpropylengruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder dissubstituierte 2-Hydroxycarbonylethenylengruppe, in der die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oderR₃ und R₇ zusammen eine n-Propylen-, n-Butylen- oder n-Hexylengruppe bedeuten, oder, falls Z₄ eine Hydroxygruppe darstellt, mit deren reaktionsfähigen Derivaten wie deren Säurehalogeniden, Säureanhydriden oder Säureestern.

Als reaktionsfähige Derivate einer Verbindung der Formel XI kommen beispielsweise deren Ester wie der Methyl-, Ethyl- oder Benzylester, deren Thioester wie der Methylthio- oder Ethylthioester, deren Halogenide wie das Säurechlorid, deren Anhydride oder Imidazolide und deren Orthoester in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid oder in einem Überschuß des Acylierungsmittels als Lösungsmittel mit einer entsprechenden Carbonsäure in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, mit deren Anhydriden wie Essigsäureanhydrid, mit deren Ester wie Essigsäureäthylester, mit deren Halogeniden wie Acetylchlorid oder Methansulfonylchlorid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80 °C, durchgeführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ oder R_b oder R₂ und R_b jeweils eine Carboxygruppe darstellen, so kann diese mittels Veresterung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ oder R_b oder R₂ und R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen, übergeführt werden.

Die Überführung einer Carboxylgruppe in eine Gruppe, die in vivo metabolisch in eine Carboxygruppe umgewandelt wird, erfolgt zweckmäßigerweise durch Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol oder mit einem entsprechenden reaktionsfähigen Acylderivat zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Methylenchlorid, Chloroform, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid oder in einem Überschuß des Acylierungsmittels als Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden oder wasserentziehenden Mittels wie Thionylchlorid, mit deren Anhydriden, Ester oder Halogeniden gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 80 °C, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100 °C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50 °C, vorzugs-

weise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Ein so erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid getrennt werden.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Acylierung einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung, anschließende Reduktion der Nitrogruppe und anschließende 20 Cyclisierung oder durch Umsetzung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einem entsprechenden Tetraalkyl-orthokohlensäureester.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R_a eine Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt, erhält man durch Cyclisierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einem Kohlensäurediester, anschließende Halogenierung der so erhaltenen 2-Hydroxyverbindung und Umsetzung mit einem entsprechenden Amin.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, V, VI, VII und IX erhält man durch Cyclisierung eines entsprechenden o-Phenyldiamins oder durch Reduktion einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und Cyclisierung einer so erhaltenen o-Diaminophenylverbindung oder durch NH-Alkylierung eines entsprechenden 1H-Benzimidazols, wobei 30 das so erhaltene Isomerengemisch anschließend mittels üblicher Methoden, z.B. mittels Chromatographie, aufgetrennt werden kann.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie stellen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, dar.

35 Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol,
B = 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol,
C = 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol,

40 D = 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und
E = 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-[3-(2-tetrazol-5-yl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

45 Methodenbeschreibung Angiotensin II-Rezeptorbindung

Das Gewebe (Rattenlunge) wird in Tris-Puffer (50 mMol Tris, 150 mMol NaCl, 5 mMol EDTA, pH 7.40) homogenisiert und zweimal je 20 Min. bei 20.000 x g zentrifugiert. Das endgültige Pellet wird in Inkubations-Puffer (50 mMol Tris, 5 mMol MgCl₂, 0,2 % BSA, pH 7.40) 1:75, bezogen auf das Feuchtgewicht des 50 Gewebes, resuspendiert. Je 0,1 ml Homogenat wird für 60 Min. bei 37 °C mit 50 pM [¹²⁵I]-Angiotensin II (NEN, Dreieich, FRG) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 0,25 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch Glasfiber-Filtermatten beendet. Die Filter werden je 4 ml eiskaltem Puffer (25 mMol Tris, 2,5 mMol MgCl₂, 0,1 % BSA, pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem Gamma-Counter ermittelt. Aus der Dosis-Wirkungskurve wird der entsprechende IC₅₀-Wert ermittelt.

Die Substanzen A bis E zeigen in dem beschriebenen Test folgende IC₅₀-Werte:

Substanz	IC ₅₀ [nM]
A	370
B	270
C	18
D	73
E	6,9

5

Desweiteren konnten bei der Applikation der vorstehenden Verbindungen bis zu einer Dosis von 30 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen, z.B. keine negativ inotrope Wirkung und keine Herzrhythmusstörungen, beobachtet werden. Die Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasenerkrankungen.

Weiterhin eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung pulmonaler Erkrankungen, z.B. von Lungenödemen und der chronischen Bronchitis, zur Prävention von arterieller Re-Stenosis nach Angioplastie, von Verdickungen der Gefäßwand nach Gefäßoperationen, der Arteriosklerose und der diabetischen Angiopathie. Auf Grund der Beeinflussung der Acetylcholin- und Dopamin-Freisetzung durch Angiotensin im Gehirn eignen sich die neuen Angiotensin-Antagonisten auch zur Behebung zentral-nervöser Störungen, z.B. von Depressionen, der Alzheimer'schen Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Bulimie, sowie von Störungen kognitiver Funktionen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung am Erwachsenen erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 20 bis 100 mg, vorzugsweise 30 bis 70 mg, und bei oraler Gabe 50 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie z.B. Blutdrucksenker, Diuretika und/oder Kalzium-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionsen oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Spironolacton, Benzthiazid, Cyclothiazid, Ethacrinsäure, Furosemid, Metoprolol, Prazosin, Atenolol, Propranolol, (Di)hydralazin-hydrochlorid, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin und Nitrendipin in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 15 bis 200 mg Hydrochlorthiazid, 125 bis 2000 mg Chlorthiazid, 15 bis 200 mg Ethacrinsäure, 5 bis 80 mg Furosemid, 20 bis 480 mg Propranolol, 5 bis 60 mg Felodipin, 5 bis 60 mg Nifedipin oder 5 bis 60 mg Nitrendipin.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

45

Beispiel 1

2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-hydroxycarbonyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol

50

a) 3-Methoxycarbonyl-4-phenyl-benzylbromid

55

1,0 g (4,4 mMol) 3-Methoxycarbonyl-4-phenyl-toluol, 890 mg (5,0 mMol) N-Bromsuccinimid und ca. 30 mg Azo-bis-isobutyronitril werden in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff 30 Minuten lang unter UV-Bestrahlung zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird vom entstandenen Succinimid abfiltriert, das Filtrat zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und bis zur Trockne eingeengt. Das so erhaltene Produkt, in dem noch ca. 10 % Ausgangsmaterial enthalten waren, wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 1,3 g (100 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,34 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 9:1)

b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-methoxycarbonyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol

Eine Lösung von 10,45 g (60 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-benzimidazol, 8,1 g (72 mMol) Kalium-
 5 tert.butylat und 22,0 g (72 mMol) 3-Methoxycarbonyl-4-phenyl-benzylbromid in 300 ml N,N-Dimethylforma-
 mid wird ca. 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in ca. 600 ml Wasser
 eingerührt. Das so erhaltene Gemisch wird viermal mit je ca. 60 ml Essigester extrahiert, die vereinigten
 organischen Extrakte mit ca. 50 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene
 Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (1 kg Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 2:1)
 gereinigt.
 10 Ausbeute: 16,8 g (70 % der Theorie),
 Öl, R_f-Wert: 0,30 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 2:1)

c) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-hydroxycarbonyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol

15 1,00 g (2,5 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-methoxycarbonyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol wird 1,5
 Stunden lang in einem Gemisch aus 10 ml 2N Natronlauge und 5 ml Methanol zum Rückfluß erhitzt.
 Anschließend destilliert man das Methanol ab, fügt ca. 10 ml Wasser hinzu und säuert mit Eisessig an. Das
 dabei ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit ca. 5 ml Wasser gewaschen und bei 60 °C getrocknet.
 Ausbeute: 580 mg (60 % der Theorie),
 20 Schmelzpunkt: 258-260 °C

C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₂ (384,49)						
Ber.:	C	78,09	H	6,29	N	7,29
Gef.:		77,92		6,44		7,33

R_f-Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

30 Beispiel 2

2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-chlormethyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol

35 Eine Lösung von 3,2 g (8,6 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-hydroxymethyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol in 5 ml Thionylchlorid wird 10 Minuten lang auf 100 °C erhitzt. Anschließend destilliert man das überschüssige Thionylchlorid ab, verröhrt den erhaltenen Rückstand mit ca. 20 g Eis und neutralisiert die so erhaltene Lösung mit 5%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Anschließend extrahiert man dreimal mit je ca. 15 ml Methylenchlorid, trocknet die vereinigten organischen Extrakte, filtriert über Aktivkohle und engt ein.
 40 Ausbeute: 3,3 g (100 % der Theorie),
 Öl, R_f-Wert: 0,63 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

45 b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-cyanmethyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol

Zu einer Lösung von 3,3 g (8,6 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-chlormethyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol in 10 ml Dimethylsulfoxid werden 640 mg (13 mMol) Natriumcyanid gegeben und das Gemisch zwei Stunden lang bei 80 °C gerührt, dann in ca. 40 ml 5%ige Natriumchlorid-Lösung eingerührt und viermal mit je ca. 20 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 30 ml einer Eisen(II)-Sulfat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (150 g Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 2:1) gereinigt.
 Ausbeute: 2,2 g (68 % der Theorie),
 Öl, R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1)

55 c) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

Eine Lösung von 1,2 g (3,2 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-cyanomethyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol, 3,4 g (64 mMol) Ammoniumchlorid und 4,2 g (64 mMol) Natriumazid in 25 ml Dimethylformamid wird

drei Stunden lang bei 140 °C gerührt. Anschließend wird in ca. 60 ml einer 5%igen Natriumchlorid-Lösung eingerührt, das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt und durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel; Laufmittel: Methylenechlorid/Ethanol = 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 1,0 g (75 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 183-185 °C

C ₂₆ H ₂₆ N ₆ (422,55)						
	Ber.:	C	73,90	H	6,20	N
10	Gef.:		73,81		6,44	19,89

R_f-Wert: 0,53 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1) Massenspektrum: m/e = 422

15 Beispiel 3

2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2,2-bis-ethoxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

20 Zu einer Lösung von 6,24 g (39 mMol) Malonsäure-diethylester und 4,4 g (39 mMol) Kalium-tert.butylat in 75 ml Dimethylsulfoxid wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 12,6 g (32,4 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-(3-chlormethyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol in 25 ml Dimethylsulfoxid zugetropft. Nach Rühren über Nacht wird das Reaktionsgemisch in ca. 400 ml einer 5%igen Natriumchloridlösung eingerührt, das Gemisch dann dreimal mit je ca. 80 ml Essigester extrahiert, die organischen Extrakte mit ca. 100 ml Wasser gewaschen, eingeengt und durch Säulenchromatographie (500 g Kieselgel; Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 7,0 (42 % der Theorie),

Öl, R_f-Wert: 0,51 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1) Öl, R_f-Wert: 0,83 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

30 b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2,2-bis-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

Ein Gemisch aus 7,0 g (13,6 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2,2-bis-ethoxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol, 20 ml Ethanol und 25 ml 2N Natronlauge wird 90 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft, der Rückstand in ca. 60 ml Wasseer gelöst und diese Lösung einmal mit ca. 30 ml Diethylether gewaschen. Die wäßrige Phase wird dann mit Eisessig angesäuert, das auskristallisierte Produkt abgesaugt, mit ca. 40 ml Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 5,1 g (82 % der Theorie),

R_f-Wert: 0,50 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 4:1)

40 c) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

5,1 g (11 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2,2-bis-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol werden 30 Minuten lang auf 140 °C erhitzt. Das nach dem Abkühlen erhaltene feste Produkt wird mit Diethylether verrieben, abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 4,1 g (91 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 201-203 °C

C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ (412,54)						
	Ber.:	C	78,62	H	6,84	N
50	Gef.:		78,57		6,90	6,79

55 Massenspektrum: m/e = 412

EP 0 556 789 A2

Beispiel 4

2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-tetrazol-5-yl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

5 a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-aminocarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

Eine Mischung aus 3,0 g (7,3 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol, 4,5 ml Thionylchlorid, 60 ml Methylenchlorid und 3 Tropfen Dimethylformamid wird eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt und dann bis zur Trockne eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird 10 in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren in 30 ml konzentriertem Ammoniak eingetropft. Nach beendeter Zugabe wird mit ca. 30 ml Wasser verdünnt, anschließend das Tetrahydrofuran abdestilliert, das ausgefallene Produkt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60 °C getrocknet.
Ausbeute: 2,9 (97 % der Theorie),
R_f-Wert: 0,41 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

15 b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-cyanoethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

Eine Lösung von 2,9 g (7,0 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-aminocarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol in 40 ml Phosphoroxychlorid wird 45 Minuten lang zum Rückfluß erhitzt. Anschließend wird 20 das überschüssige Phosphoroxychlorid abdestilliert, der Rückstand mit ca. 40 ml Eiswasser zersetzt und die Mischung dann unter Kühlung mit konzentriertem Ammoniak alkalisch gestellt. Die wäßrige Phase wird vom ausgefallenen Rohprodukt abdekantiert, der Rückstand in ca. 60 ml Methylenchlorid gelöst, über Aktivkohle filtriert und zur Trockne eingeengt.
Ausbeute: 2,7 g (98 % der Theorie),
R_f-Wert: 0,46 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

c) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-tetrazol-5-yl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

Eine Lösung von 2,7 g (6,86 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-cyanoethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol, 7,4 g (137 mMol) Ammoniumchlorid und 9,0 g (137 mMol) Natriumazid in 80 ml Dimethylformamid wird 30 vier Stunden lang auf 140 °C erhitzt, dann in ca. 200 ml 5%ige Natriumchloridlösung eingerührt und das Gemisch viermal mit je ca. 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ca. 100 ml Wasser gewaschen, getrocknet, eingeengt und das so erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie (130 g Kieselgel; Laufmittel = Methylenchlorid + 5 bis 8 % Ethanol) gereinigt.
35 Ausbeute: 1,0 g (33 % der Theorie),
Schmelzpunkt: ab 78 °C sintern

C ₂₇ H ₂₈ N ₆ (436,57)						
Ber.:	C	74,28	H	6,46	N	19,25
Gef.:		73,94		6,61		18,98

Massenspektrum: m/e = 436

45 Beispiel 5

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

50 Hergestellt analog Beispiel 3 aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[3-(2,2-bis-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol.
Ausbeute: 80 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 114 °C sintern

$C_{35}H_{34}N_4O_2$ (542,69)						
Ber.:	C	77,46	H	6,31	N	10,32
Gef.:		77,03		6,41		10,09

5

R_f -Wert: 0,86 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1) Massenspektrum: $(M + H)^+ = 543$

Beispiel 6

10 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-(3-cyanomethyl-4-phenyl-benzyl)-benzimidazol.

15 Beispiel 7

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

20 Hergestellt analog Beispiel 3 aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-[3-(2,2-bis-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol.

Beispiel 8

25 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-(3-cyanomethyl-4-phenyl-benzyl)-imidazo[4,5-b]pyridin und Natriumazid in Dimethylformamid.

30 Ausbeute: 30 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 209-211 °C

$C_{25}H_{25}N_7$ (423,54)						
Ber.:	C	70,90	H	5,95	N	23,15
Gef.:		70,89		6,06		22,99

Massenspektrum: $m/e = 423$

40 Beispiel 9

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-[3-(2-tetrazol-5-yl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol

45 Hergestellt analog Beispiel 4 aus 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-[3-(2-cyano-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 50 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 118 °C (sintern)

$C_{33}H_{36}N_8$ (544,71)

Massenspektrum: $(M + H)^+ = 545$

R_f -Wert: 0,33 (Kieselgel; Methylenechlorid/Ethanol = 9:1)

50 Bei den nachfolgenden pharmazeutischen Anwendungsbeispielen kann als Wirksubstanz jede geeignete Verbindung der Formel I, insbesondere diejenigen in denen R_b eine in vivo in eine Carboxgruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eingesetzt werden:

55

EP 0 556 789 A2

Beispiel I

Ampullen, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml

5

Wirkstoff	50 mg
	2 mg
	50 mg
	12 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

10

Herstellung:

15

In einem Teil des Wassers werden die Puffersubstanzen und das Isotonans gelöst. Der Wirkstoff wird zugegeben und nach vollständiger Lösung mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

20

Ampullen, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro 5 ml

25

Wirkstoff	100 mg
Methylglucamin	35 mg
Glykofurol	1000 mg
Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymer	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

30

Herstellung:

35

In einem Teil des Wassers wird Methylglucamin gelöst und der Wirkstoff unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Zugabe der Lösungsmittel wird mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

40

Beispiel III

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff

45

Wirkstoff	50,0 mg
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	200,0 mg

50

Herstellung:

Der Wirkstoff, CaHPO_4 , Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.

Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettermaschine verpresst.

Beispiel IV25 Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff

Wirkstoff	50,0 mg
Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	180,0 mg

10 15 Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpresst.

20 Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel V25 Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff

Wirkstoff	100,0 mg
Lysin	50,0 mg
Milchzucker	86,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg
	350,0 mg

30 35 Herstellung:

40 Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45 °C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

45 Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel VI50 Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff

Wirkstoff	250,0 mg
Maisstärke	68,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	320,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

Beispiel VIIOrale Suspension, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml

10

15	Wirkstoff	50,0 mg
	Hydroxyethylcellulose	50,0 mg
	Sorbinsäure	5,0 mg
	Sorbit 70%ig	600,0 mg
	Glycerin	200,0 mg
	Aroma	15,0 mg
20	Wasser ad	5,0 ml

Herstellung:

Destilliertes Wasser wird auf 70 °C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Durch Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Wirkstoff zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert. Eine Dosis = 50 mg ist enthalten in 5,0 ml.

Beispiel VIII

30

Suppositorien, enthaltend 100 mg Wirkstoff

35	Wirkstoff	100,0 mg
	Adeps solidus	1600,0 mg
		1700,0 mg

40 Herstellung:

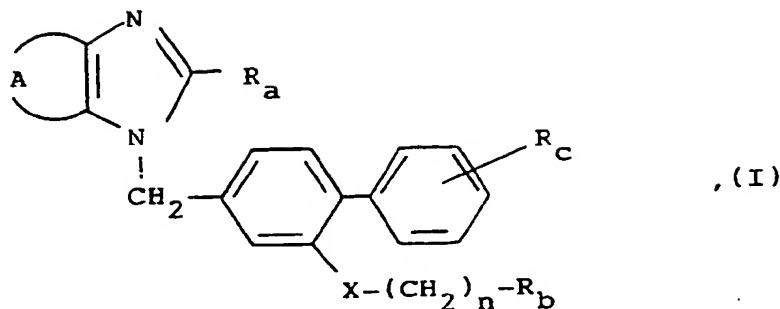
Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40 °C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38 °C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

45 **Patentansprüche**

1. Substituierte Biphenylylderivate der allgemeinen Formel

50

55



in der

15 n die Zahl 0, 1, 2 oder 3 und

X eine Bindung oder

n die Zahl 1, 2 oder 3 und

X eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

20 A eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch die Reste R₁ und R₂ substituiert ist und in der zusätzlich eine unsubstituierte Methingruppe durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R₂ ein Wasserstoffatom,

25 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

eine Alkoxygruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4- oder 5-Position durch eine Imidazolyl-, Benzimidazol-yl- oder Tetrahydrobenzimidazolylgruppe substituiert ist,

eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine Benzolsulfonylaminogruppe, welche beide am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen

30 substituiert sein können,

eine Phthalimino- oder Homophthalimino-Gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino-Gruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann,

eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

35 eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

40 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom,

45 eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

50 einen über ein Kohlenstoffatom gebundenen Pyrrolidin-, Piperidin- oder Pyridinring, wobei an den Pyridinring über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylrest ankondensiert und eine zum N-Atom benachbarte Methylengruppe in einem Pyrrolidin- oder Piperidinring durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

eine gegebenenfalls in 2-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1

55 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung durch eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Morphinocarbonyl-, Thiomorpholinocarbonyl- oder 1-Oxidothiomorpholinocarbonylgruppe substituiert sein kann, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy-

oder Imidazol-1-yl-Gruppe substituiert ist, durch eine Alkylgruppe, die durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine gegebenenfalls durch Fluor- oder Chloratome, durch Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylgruppe substituiert ist, durch eine durch zwei Phenylgruppen substituierte Alkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

5 eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe,

10 eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxygruppe zusätzlich durch eine Alkanoyloxy-, Alkoxy carbonyloxy- oder Cycloalkoxycarbonyloxygruppe substituiert ist, oder durch eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Alkanoylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome, der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome und der Cycloalkoxyteil 5 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

15 eine $R_5\text{-}NR_4\text{-}CO\text{-}NR_3$ -Gruppe, in der

R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe,

20 R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

R_4 und R_5 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Cycloalkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morpholinogruppe oder

R_3 und R_4 zusammen eine Alkylengruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

25 R_a eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-, Alkylthio- oder Alkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil,

R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy-, Cyano-, Hydroxysulfonyl-, 1H-Tetrazolyl-, 1-Triphenylmethyl-tetrazolyl- oder 2-Triphenylmethyl-tetrazolylgruppe, eine Alkancarbonylaminosulfonyl-, Benzoylaminosulfonyl-, Alkansulfonylaminocarbonyl-, Trifluormethansulfonylaminocarbonyl- oder Phenylsulfonylaminocarbonylgruppe oder auch, wenn n die Zahl 1 und X eine Bindung darstellen, eine Bis(hydroxycarbonyl)methyl- oder Bis(alkoxycarbonyl)methylgruppe, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen die Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten können, und

30 R_c ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-, Nitro-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil bedeuten,

 wobei der Phenylkern der vorstehend erwähnten Phenylgruppen jeweils durch Chlor- oder Bromatome, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituiert sein kann und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

35 deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze.

2. Substituierte Biphenylylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

 n die Zahl 0, 1, 2 oder 3 und

 X eine Bindung oder

40 n die Zahl 1, 2 oder 3 und

 X ein Sauerstoffatom,

 A eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist und in der zusätzlich die Methingruppe in Position 7 des so gebildeten Benzimidazols durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei

45 R_1 ein Wasserstoffatom oder in 4-Stellung ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

R_2 ein Wasserstoffatom,

 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

50 in 6-Stellung eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine Benzolsulfonylaminogruppe, welche beide am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können.

55 in 6-Stellung eine Phthalimino- oder Homophthalimino gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino gruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann,

in 6-Stellung eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

in 6-Stellung eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

5 in 6-Stellung eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern in einer vorstehend erwähnten Benzimidazol-2-ylgruppe zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-gruppe,

10 in 6-Stellung eine Imidazol-4-yl-Gruppe, die in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Stellung durch eine Carboxy-, Alkoxy carbonyl-, Amino carbonyl-, Alkylamino carbonyl-, Dialkylamino carbonyl-, Morphinolino carbonyl-,

15 Thiomorpholinocarbonyl- oder 1-Oxido-thiomorpholinocarbonylgruppe substituiert sein kann, durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in 2-, 3- oder 4-Stellung durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Imidazol-1-yl-Gruppe substituiert ist, durch eine Alkylgruppe, die durch eine Trifluormethylgruppe, durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen oder durch eine gegebenenfalls durch Fluor- oder Chloratome, durch Trifluormethyl-, Methyl- oder Methoxygruppen mono- oder disubstituierte 20 Phenylgruppe substituiert ist, durch eine durch zwei Phenylgruppen substituierte Alkylgruppe oder durch eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

25 in 7-Stellung eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe,

in 7-Stellung eine Carbonylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine Alkoxygruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Methoxygruppe zusätzlich durch eine Alkanoyloxy-, Alkoxy carbonyloxy- oder Cycloalkoxy carbonyloxygruppe substituiert ist, oder durch eine gegebenenfalls durch Alkylgruppen mono- oder disubstituierte Aminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten Gruppen der Alkanoylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome, der Alkyl- und Alkoxyteil jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome und der Cycloalkoxyteil 5 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

30 in 6-Stellung eine R_5 -NR₄-CO-NR₃-Gruppe, in der

R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Cyclohexyl- oder Benzylgruppe,

R_4 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Allyl-, Cyclohexyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe,

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

35 R_4 und R_5 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine unverzweigte Cycloalkyleniminogruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Morphinoligruppe oder

R_3 und R_4 zusammen eine Alkyleniminogruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen darstellen,

40 R_a eine Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxygruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen,

R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe und

45 R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,

deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze.

3. Substituierte Biphenylylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 - n die Zahl 0, 1, 2 oder 3 und
 - X eine Bindung,

50 A eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch die Reste R_1 und R_2 substituiert ist und in der zusätzlich die Methingruppe in Position 7 des so gebildeten Benzimidazols durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, wobei

R_1 ein Wasserstoffatom oder in 4-Stellung eine Methylgruppe und

55 R_2 in 6-Stellung eine 1-Isopropyl-imidazol-4-yl- oder 1-Methyl-benzimidazol-2-yl-Gruppe oder in 7-Stellung eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder eine Carboxygruppe darstellen,

R_a eine n-Alkylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe, eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe

EP 0 556 789 A2

und

R_c ein Wasserstoffatom bedeuten,
deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze.

5 4. Substituierte Biphenylylderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A, X, R_a bis R_c und n wie in den Ansprüchen 1 bis 3 mit der Maßgabe definiert sind, daß R_b eine Carboxy- oder 1H-Tetrazol-5-yl-gruppe darstellt oder R_2 oder R_b oder R_2 und R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe der Formeln

10 - CO - OR',
- CO - O - (HCR'') - O - CO - R''' und
- CO - O - (HCR'') - O - CO - OR''' darstellen,
in denen

15 R' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, Methoxymethyl- oder Cinnamylgruppe,
 R'' ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und

20 R''' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Benzyl-, 1-Phenylethyl-, 2-Phenylethyl- oder 3-Phenylpropylgruppe bedeuten,
deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze.

25 5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:
(a) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol,
(b) 2-n-Propyl-4-methyl-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol,
(c) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-benzimidazol-2-yl)-1-[3-(2-hydroxycarbonyl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol,
(d) 2-Ethyl-5,7-dimethyl-3-[3-(tetrazol-5-yl-methyl)-4-phenyl-benzyl]-imidazo[4,5-b]pyridin und
30 (e) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-1-[3-(2-tetrazol-5-yl-ethyl)-4-phenyl-benzyl]-benzimidazol,
deren Gemische von Stellungsisomeren und deren Salze.

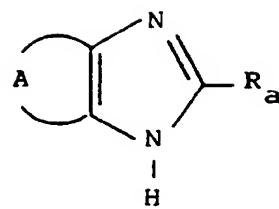
35 6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

40 7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels mit Angiotensin-antagonistischer Wirkung.

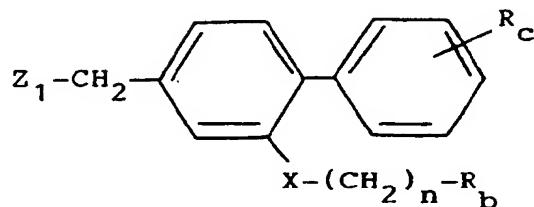
45 9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

50 10. Verfahren zur Herstellung der substituierten Biphenylylderivate der allgemeinen Formel gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
a) ein Benzimidazol der allgemeinen Formel



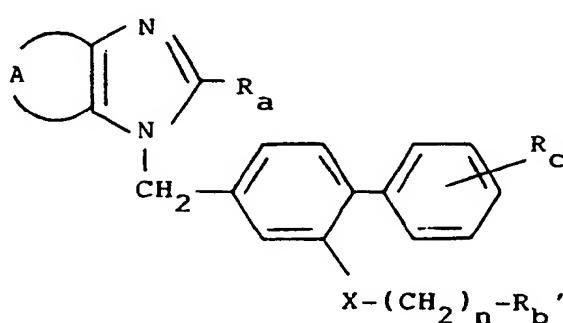
, (II)

10 in der
 A und R_a wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der
 allgemeinen Formel



, (III)

20 in der
 25 n, X, R_b und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 Z₁ eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls eine so erhaltene
 Verbindung hydrolysiert wird oder
 b) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine Carboxygruppe
 darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

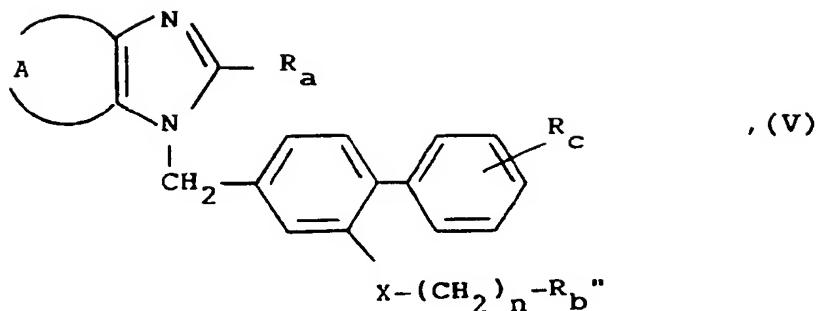


, (IV)

35 in der
 40 n, X, A, R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R_b' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare
 Gruppe darstellt, in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder
 c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe
 darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

50

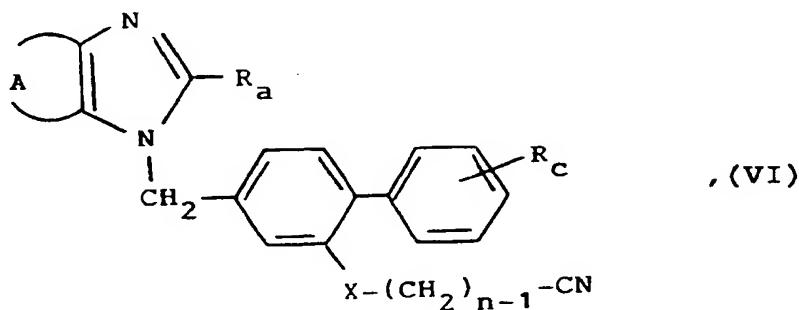
55



in der

15 n, X, A, R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R_b'' eine in 1- oder 2-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt,
abgespalten wird oder
d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_b eine 1H-Tetrazolylgruppe
darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

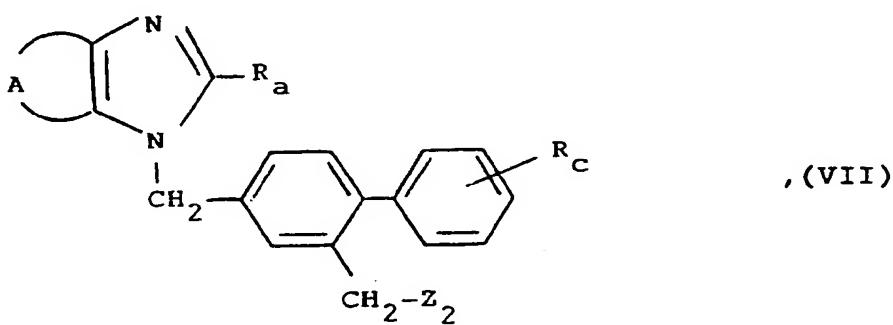
20



in der

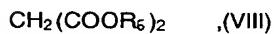
35 n, X, A, R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder
mit deren Salzen umgesetzt wird oder
e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der n die Zahl 1, X eine Bindung
und R_b eine Bis(hydroxycarbonyl)methyl- oder Bis(alkoxycarbonyl)methyl-Gruppe darstellen, eine
Verbindung der allgemeinen Formel

40

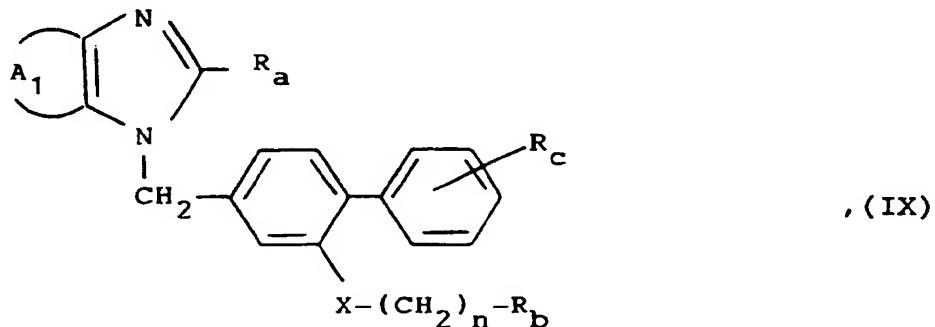


in der

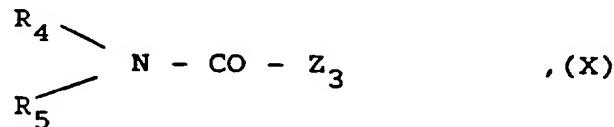
55 n, A, R_a und R_c wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind und
 R_2 eine nukleophile Austrittsgruppe bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₆ jeweils eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung hydrolysiert und/oder decarboxyliert wird oder5 f) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine R₅-NR₄-CONR₃-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

20 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



30 in denen

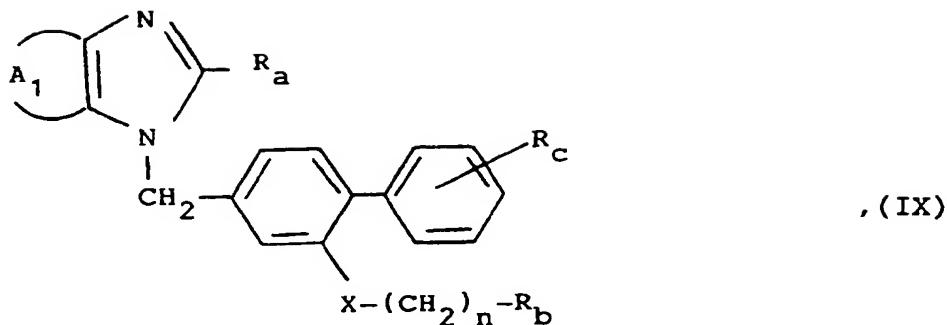
R_a, R_b, R_c, R₄, R₅, X und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,A₁ eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch R₁ und durch die R₃NH-Gruppe substituiert ist, wobei R₁ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, und35 Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe oder auch Z₃ und R₅ zusammen eine Stickstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen, umgesetzt wird oderg) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine Alkanoylaminogruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder eine Benzolsulfonylaminogruppe, welche beide am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, eine Phthalimino- oder Homophthalimino Gruppe, wobei eine Carbonylgruppe in einer Phthalimino-

40 Gruppe durch eine Methylengruppe ersetzt sein kann, eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, eine Glutarsäureiminogruppe, in der die n-Propylengruppe durch ein oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituiert sein kann, oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten

45 gleich oder verschieden sein können, darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

50

55



mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

15 $Z_4 - U - R_7$, (XI)

in denen

20 $R_a, R_b, R_c, R_4, R_5, X$ und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

A_1 eine 1,4-Butadienylengruppe, die durch R_1 und durch die $R_3 NH$ -Gruppe substituiert ist, wobei R_1 und R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

25 Z_4 eine Hydroxygruppe oder eine nukleophile Austrittsgruppe,

U eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe und

30 R_7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, o-Hydroxycarbonylphenyl-, o-Hydroxycarbonylphenylmethyl- oder o-Hydroxycarbonylmethylphenylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylengruppe substituierte 3-Hydroxycarbonylpropylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder dissubstituierte 2-Hydroxycarbonylethenylgruppe, in der die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder R_3 und R_7 zusammen eine n-Propylen-, n-Butylen- oder n-Hexylengruppe bedeuten, oder, falls Z_4 eine Hydroxygruppe darstellt, mit deren reaktionsfähigen Derivaten umgesetzt wird und

35 gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 oder R_b oder R_2 und R_b jeweils eine Carboxygruppe darstellen, mittels Veresterung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_2 oder R_b oder R_2 und R_b eine in vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen, übergeführt wird und erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis g) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

40 gewünschtenfalls anschließend ein so erhaltenes Gemisch von Stellungsisomeren einer Verbindung der allgemeinen Formel I mittels Isomerentrennung aufgetrennt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

45

50

55



⑯ Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑮ Veröffentlichungsnummer: 0 556 789 A3

⑯

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑯ Anmeldenummer: 93102456.6

⑮ Int. Cl. 5: C07D 235/08, C07D 235/18,
C07D 403/10, C07D 403/04,
C07D 403/14, C07D 471/04,
A61K 31/415, // (C07D 471/04,
235:00,221:00)

⑯ Anmeldetag: 17.02.93

⑯ Priorität: 19.02.92 DE 4204968
15.06.92 DE 4219534

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
25.08.93 Patentblatt 93/34

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL
PT SE

⑯ Veröffentlichungstag des später veröffentlichten
Recherchenberichts: 13.04.94 Patentblatt 94/15

⑯ Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
D-88397 Biberach(DE)

⑯ Erfinder: Hauel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.

Marderweg 12
W-7957 Schemmerhofen(DE)

Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Ing.
Obere Au 5

W-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: Ries, Uwe, Dr. Dipl.-Chem.

Dulantstrasse 10

W-7950 Biberach 1(DE)

Erfinder: van Meel, Jacques, Dr. Pharm.

Schubertweg 4

W-7951 Mittelbiberach(DE)

Erfinder: Wienen, Wolfgang, Dr. Dipl.-Biol.

Am Schiessberg 28

W-7951 Äpfingen(DE)

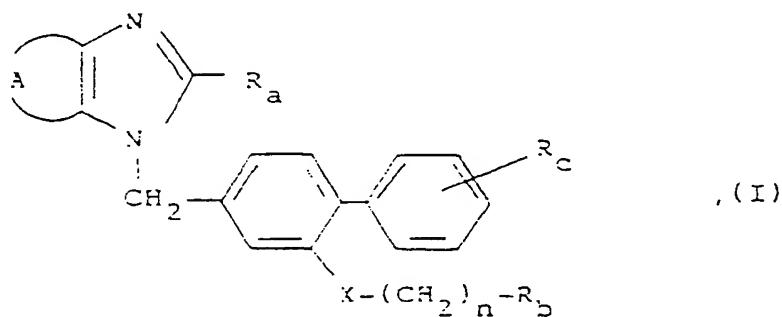
Erfinder: Entzeroth, Michael, Dr. Dipl.-Chem.

Sebastian-Sailer-Strasse 44

W-7951 Warthausen(DE)

⑯ Substituierte Biphenylylderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu
ihrer Herstellung.

⑯ Die Erfindung betrifft substituierte Biphenylylderivate der allgemeinen Formel



deren Gemische von Stellungsisomerenmeren und deren Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

EP 0 556 789 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 10 2456

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrieft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.CLS)		
A	EP-A-0 392 317 (DR. KARL THOMAE) *Seite 136: Beispiel 259* *Seite 1* *Seite 157-172: Ansprüche* ---	1-9	C07D235/08 C07D235/18 C07D403/10 C07D403/04 C07D403/14 C07D471/04 A61K31/415 //(C07D471/04, 235:00,221:00)		
A	EP-A-0 400 835 (MERCK) *Insgesamt* ---	1-9			
A	EP-A-0 420 237 (EISAI) *Insgesamt* ---	1-9			
A	EP-A-0 426 021 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO) *Insgesamt* ---	1-9			
A	EP-A-0 434 038 (TAKEDA) *Insgesamt* ---	1-9			
A	EP-A-0 468 470 (DR. KARL THOMAE) *Insgesamt* -----	1-9			
			RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Int.CLS)		
			C07D		
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchemart	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
DEN HAAG	9. Februar 1994	Luyten, H			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze				
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmelddatum veröffentlicht worden ist				
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument				
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument				
P : Zwischenliteratur	A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				